



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑬ DE 198 43 691 A 1

⑭ Int. Cl. 6:
B 01 L 3/02
G 01 N 35/10
B 01 L 9/06

DE 198 43 691 A 1

⑮ Aktenzeichen: 198 43 691.2
⑯ Anmeldetag: 24. 9. 98
⑰ Offenlegungstag: 29. 4. 99

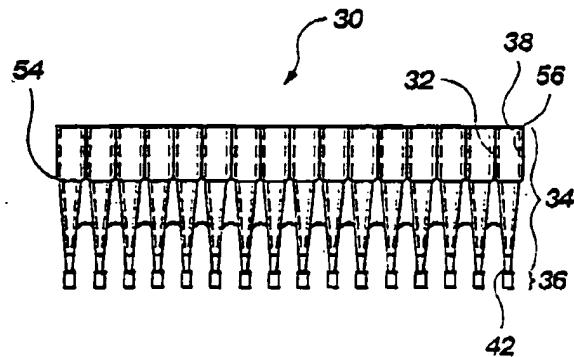
⑲ Unionspriorität: 935469 24. 09. 97 US	⑳ Erfinder: Brophy, John M., Taylorsville, Utah, US; Price, West L., Draper, Utah, US; Jeffs, Joseph, Sandy, Utah, US
㉑ Anmelder: Sorenson Bioscience, Inc., Salt Lake City, Utah, US	
㉒ Vertreter: Eisenführ, Speiser & Partner, 28195 Bremen	

④

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉓ Mikropipetten Spitzentreifen und Methode

㉔ Das Pipettengerät beinhaltet eine Anzahl von miteinander verbundenen Pipettenspitzen, welche in einer im wesentlichen parallelen Ausrichtung und nebeneinanderliegend angeordnet sind. Die Spitzen sind hohl, und jede Spitzt besteht aus einem Spitzenkörper und einem abgeflachten abliegenden Endstück. Die abgeflachten abliegenden Enden sind alle im wesentlichen in einer Ebene koplanar angeordnet und gestatten damit das gleichzeitige Einführen der abgeflachten abliegenden Enden zwischen dicht angeordneten Plattenflächen.



DE 198 43 691 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich im allgemeinen auf Mikropipettenspitzen, die in Elektrophorese Prozessen wie DNA Sequenzbestimmungen benutzt werden. Speziell betrifft es eine Anzahl von miteinander verbundenen Spitzen, welche jeweils dünne, abgeflachte Enden besitzen um gleichzeitig eine Anzahl von biologischen Proben zwischen die Elektrophorese Platten aufzubringen.

Hintergrund der Erfindung

Proteine spielen eine maßgebende Rolle in nahezu allen biologischen Prozessen, einschließlich Katalyse, Transport, koordinierte Bewegung, Erregbarkeit, sowie bei der Wachstumskontrolle und Zellteilung. Durch das Studium und die Analyse der Proteine sind Wissenschaftler in der Lage wichtige und praktische Erkenntnisse zur Verfügung zu stellen, die in einem weiten Anwendungsbereich nutzbar sind, von biomedizinischen Techniken bis hin zur Kriminologie, und vielen anderen Bereichen.

Vorhandene bekannte Methoden und Apparate für das Erforschen von Proteinen lassen sich in drei Kategorien einordnen, nämlich: Elektrophorese, Ultrazentrifugieren, sowie Chromatographie. Eines der Hauptanliegen beim Erforschen der Proteine besteht darin zu ermitteln wie die Sequenz der Aminosäuren den Bau der Proteine festlegt. Bei der Elektrophorese wird dies dadurch erreicht indem man die Proteomoleküle und andere Makromoleküle wie DNS und RNS entsprechend ihrem Molekulargewicht trennt und darstellt. Ein Molekül mit einer elektrischen Ladung bewegt sich in einem elektrischen Feld, daher der Begriff Elektrophorese. Proteinproben werden in einer Halte-Matrix aufgetragen, ein elektrisches Feld wird angelegt, und die geladenen Moleküle scheiden sich je nach ihrem Gewicht ab. Nachdem die Moleküle eines Proteins getrennt und entsprechend ihrem Molekulargewicht angeordnet wurden, kann die Anordnung näher untersucht werden um die Sequenz der Aminosäuren im Protein zu bestimmen.

Das Gerät für eine "Vertikal-Elektrophorese" beinhaltet normalerweise zwei einander gegenüber, vertikal angeordnete transparente Platten, welche parallel und ziemlich dicht zueinander angeordnet sind und einen porösen Sequenz Gel dazwischen halten, wie zum Beispiel einen Gel aus Polyacrylamid. Die Proteinproben werden auf den Gel aufgebracht, welcher die Eigenschaft besitzt konvektive Ströme, die infolge von Temperaturgradienten entstehen, zu unterdrücken (dies ist für eine effektive Trennung unabdingbar). Der Gel funktioniert ebenfalls als ein "molekulares Sieb", was die Abtrennung der Moleküle je nach ihrem Molekulargewicht noch verstärkt. Moleküle, welche im Vergleich mit den Poren im Gel klein sind, bewegen sich leicht durch den Gel hindurch, während Moleküle, die größer als die Poren im Gel sind, im wesentlichen immobilisiert werden. Moleküle einer Zwischengröße bewegen sich durch den Gel mit verschiedener Leichtigkeit. Das Molekulargewicht der Moleküle ist der wichtigste Faktor, der die Trennung zwischen den geladenen Molekülen unter dem Einwirken des elektrischen Feldes bestimmt.

Die Schwierigkeit die Proteinproben auf den Gel mit reproduzierbarer, quantitativer Genauigkeit aufzubringen, ist eine der Herausforderungen einer korrekt durchgeföhrten elektrophoretischen Analyse. Die Proben Platten sind sehr dicht zueinander plaziert, zum Beispiel in einem Abstand von 0,2 mm. Ein Labortechniker muß die Proteinproben mit einem Einkanalpipettiergerät oder einer Spritze aufnehmen und muß sie in die individuellen Vertiefungen, welche sich im sequenzierten Gel befinden, einbringen, wobei er wie-

derholt jede einzelne Probe ansaugt und aufbringt, jeweils eine Probe und mit dem gleichen Mikrovolumen. Dies erfordert einen sehr erfahrenen Techniker, eine Menge Zeit und wenig Toleranz für Fehler, besonders wenn es sich um die Studie einer wichtigen biologischen Probe handelt, die nur in geringer Menge verfügbar ist. Infolgedessen besteht ein Bedarf für eine Methode und ein Gerät, welches es gestattet mehrere biologische Proben zwischen den elektrophoretischen Platten schneller und genauer zu plazieren.

10

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine Pipettenspitzenvorrichtung bereitzustellen, welche in der Lage ist

15 biologische Proben schneller und genauer zu plazieren.

Weiterhin ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine solche Pipettenspitzenvorrichtung bereitzustellen, welche in der Lage ist eine Anzahl von biologischen Proben gleichzeitig zwischen dicht zueinander angeordneten elektrophoretischen Platten zu plazieren.

20 Die oben angeführten Zielvorstellungen, sowie weitere, welche hier nicht weiter aufgeführt werden sollen, sind in einer bestimmten Ausführungsform einer Pipettenspitzenvorrichtung verwirklicht. Die Vorrichtung beinhaltet eine Anzahl von miteinander verbundenen Pipettenspitzen, welche im wesentlichen parallel und nebeneinander angeordnet sind. Die Spitzen sind hohl und jede Spitzt beinhaltet einen Spitzenkörper und eine abgeflachte Spitzt. Die abgeflachten Spitzen sind im wesentlichen in einer Ebene angeordnet und gestatten dadurch ein gleichzeitiges Einführen der abgeflachten Spitzen zwischen dicht zueinander angeordneten Plattenflächen.

25 Weitere Zielvorstellungen und Vorteile der Erfindung sind in der nachfolgenden Beschreibung ausgeführt und sind 30 besser aus der nachfolgenden Beschreibung verständlich, oder lassen sich aus der täglichen Anwendung der Erfindung erkennen. Die Zielvorstellungen und Vorteile der Erfindung lassen sich mit Hilfe der Instrumente und Kombinationen hier von, wie aus den angeführten Ansprüchen ersichtlich ist, verwirklichen.

Beschreibung der Abbildungen

35 Die oben angeführten sowie andere Zielvorstellungen, Eigenschaften und Vorteile der Erfindung sind besser verständlich nach Einsehen der folgenden detaillierten Beschreibung in Zusammenhang mit den angeführten Abbildungen, wobei:

40 Abb. 1 eine schematische, perspektivische Darstellung eines Gerätes nach dem bisherigen Stand der Technik zur Durchführung der Elektrophorese zeigt;

45 Abb. 2 beinhaltet einen seitlichen Querschnitt des Gerätes gemäß Abb. 1 entlang der Achse A-A;

50 Abb. 3 zeigt eine Vorderansicht eines Pipettenspitzenstreifens, der gemäß den Grundsätzen der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde;

55 Abb. 4 zeigt einen seitlichen Anschnitt einer alternativen Ausführungsform des Pipettenspitzenstreifens gemäß Abb. 3;

60 Abb. 5 ist eine Seitenansicht des Pipettenspitzenstreifens der Abb. 4;

65 Abb. 6 ist eine Unteransicht eines Kanals des Pipettenspitzenstreifens der Abb. 4; und

Abb. 7 ist eine Seitenansicht des Pipettenspitzenstreifens der Abb. 4-5 und zeigt eine flexible Spitzt, welche nach oben U-förmig ausgebildet ist.

Beste Ausführung der Erfindung

Um die Prinzipien, auf welchen die Erfindung basiert, besser verständlich zu machen, wird auf die Ausführungsformen in den Abbildungen verwiesen, welche nachfolgend näher beschrieben sind. Dies soll jedoch in keiner Weise den Anwendungsbereich der Erfindung einschränken. Ir- 10 gendwelche Änderungen oder weitere Veränderungen der dargestellten Vorrichtung, und zusätzliche Anwendungen der Prinzipien der hierin dargestellten Erfindung, welche normalerweise für den Fachmann, der im Besitz einer Beschreibung der relevanten Technik ist, selbstverständlich sind, sind im Anwendungsbereich der beanspruchten Erfindung eingeschlossen.

Die Antragsteller haben die Entdeckung gemacht, daß elektrophoretische Verfahren wesentlich verbessert werden können durch ein gleichzeitiges Aufnehmen einer Anzahl von biologischen Proben sowie deren gleichzeitiges Einbringen in den sequenziierenden Gel, der sich zwischen den elektrophoretischen Platten befindet. Beim Durchführen eines Elektrophorese Verfahrens mußten die Labortechniker Einzelkanal Pipetten oder Spritzen benutzen, um mehrere Proben einzeln nacheinander in den sequenziierenden Gel zwischen den Platten einzubringen, wie in Abb. 1 dargestellt. Nachdem man eine Anzahl von Spitzen miteinander verbindet, die Enden der Spitzen abflacht und in einer Ebene anordnet, wie in Abb. 3 dargestellt, haben die Antragsteller eine Vorrichtung geschaffen, welche es dem Labortechniker gestattet, eine Elektrophorese schneller und genauer durchzuführen.

In den Abb. 1 und 2 ist ein Elektrophorese Gerät dargestellt, welches im allgemeinen mit 10 bezeichnet wird. Typischerweise werden die biologischen Proben 12 (wie zum Beispiel DNS oder andere Proteine) eine nach der anderen in Vertiefungen 14, welche in einem dünnen Film eines Sequenz Gels 16 ausgebildet sind, eingebracht. Der Gel ist zwischen zwei gegenüberliegenden Platten 18 angeordnet. Eine Abdeckung (nicht dargestellt) kann über der Gelkammer aufgebracht werden, und eine Spannung wird an den Gel 16 angelegt. Die geladenen Moleküle der Proben 12 wandern nach unten, wie durch Pfeil B angegeben, und werden infolge der angelegten Spannung entsprechend ihrem Molekulargewicht abgetrennt.

Die Proben 12 werden in den Gel 16 mittels einer Mikropipettenspitze 20 eingebracht, welche in einer Pipettierzvorrichtung (nicht dargestellt) gehalten wird. Die Platten 18 sind in einem Abstand d voneinander entfernt, wie in Abb. 1 dargestellt. Dieser Abstand kann zum Beispiel 0,2 mm betragen. Aufgrund der Schwierigkeit die Spitze 20 in solch einen engen Spalt einzuführen, ist eine der Platten 18 höher angeordnet als die andere um das Einführen der Spitze 20 in den Abstand d zwischen den Platten 18 zu erleichtern. Der Hauptkörper der Spitze 20 ist im allgemeinen um ein vielfaches breiter als der Abstand d, welcher durch die zwei Platten 18 bestimmt wird. Dies erfordert, daß das abliegende Ende der Spitze 20 entsprechend eng sein muß, um zwischen die Platten 18 zu passen.

In Abb. 3 ist eine Ausführungsform der Erfindung in Form einer Pipettenspitzenvorrichtung dargestellt, welche im allgemeinen mit 30 bezeichnet wird. Die Vorrichtung 30 schließt eine Anzahl von miteinander verbundenen Pipettenspitzen 32 ein, welche im wesentlichen parallel und nebeneinander liegend angeordnet sind, derart, daß besagte Spitzen 32 im wesentlichen einen geraden Verlauf besitzen. Die Spitzen 32 sind hohl und jede Spitz besteht aus einem Spitzenkörper 34 und einem abgeflachten abliegenden Ende 36. Es ist zu beachten daß die Vorrichtung 30 eine Anzahl von miteinander verbundenen Spitzen 32 enthalten kann. Der

Begriff "Pipettenspitze" ist im weitesten Sinne so zu verstehen, daß jede Art von hohler Auslaufspitze damit erfaßt ist, egal ob die Spitz auf einem Pipettierzapparat, einer Spritze oder einer anderen Abgabevorrichtung aufgebracht ist.

5 Die abgeflachten, abliegenden Enden 36 sind im wesentlichen alle in derselben Ebene angeordnet, und gestatten damit das Einführen besagter abgeflachter Enden zwischen die dicht nebeneinanderliegenden Plattenflächen 18 der Abb. 1 und 2. Eine Bohrung auf der Innenseite der Spitzen 32 erstreckt sich von einem oberen Ende 38 jeder Spitz 32 bis zum abgeflachten, abliegenden Ende 36. Ein Labortechniker kann einfach Proben in jede Spitz 32 eingegeben, anschließend die abliegenden Enden 36 gleichzeitig in die vorgeformten Vertiefungen 14 (Abb. 1, 2) des sequenziierenden Gels einführen und die Proben gleichzeitig abgeben.

Wie in den Abb. 3-6 dargestellt, weisen die abliegenden Enden 36 jeweils einen Querschnitt auf, der in einer ersten Dimension breiter und in einer zweiten Dimension, welche senkrecht zur ersten ist, schmäler ist. Insbesondere ist jedes 10 abliegende Ende 36 in der Dimension b größer als in der Dimension h, wie sich klar aus Abb. 6 erkennen läßt.

Vorzugsweise sind die abliegenden Enden 36 der Spitzen 32 so ausgerichtet, daß die breiteren ersten Dimensionen der Querschnitte besagter Enden 36 diskontinuierlich in einer gemeinsamen Richtung entlang einer Geraden sich erstrecken. Oder anders ausgedrückt: die abliegenden Enden 36 sind im wesentlichen in derselben Ebene angeordnet. Die abliegenden Enden 36 sind so dünn, vorzugsweise weniger als 0,2 mm, so daß der Spitzenkörper 34 jeder Spitz 32 in allen Abmessungen breiter ist als eine zweite schmalere Abmessung (h in Abb. 6) des abliegenden Endes 36 besagter Spitz 32.

Vorzugsweise bestehen die Spitzen 32 aus einem geeigneten, elastischen Kunststoff, wie aus dem Stand der Technik für Mikropipetten bekannt, und die abgeflachten, abliegenden Enden 36 sind flexibel und besitzen ein elastisches Erinnerungsvermögen. Vorzugsweise ist jedes abgeflachte abliegende Ende 36 ausreichend flexibel, so daß das Biegen besagten Endes 36 in einer U-Form möglich ist ohne ein Ver sagen des Plastikmaterials, aus welchem besagtes Ende 36 besteht, zu verursachen, wie sich am besten aus Abb. 7 erkennen läßt.

Unter Bezugnahme auf Abb. 6, läßt sich zeigen, daß der Körper 34 der Spitz eine Querschnittsform besitzt, welche 45 eine erste Trägheitsfläche um die Mittellinie 40 besitzt, (diese Linie durchschneidet besagten Querschnitt), die zehn Mal größer ist als eine zweite Trägheitsfläche einer Querschnittsform des abliegenden Endes 36 um die gleiche besagte Mittellinie 40. Dies läßt sich mit Hilfe mathematischer 50 Gleichungen zur Berechnung von Trägheitsflächen bestimmen, wie aus dem Ingenieurwesen bekannt, einschließlich der nachfolgenden Gleichungen:

$$I_x \text{ (Rechteck)} = 1/12bh^3; \text{ und}$$

$$I_y \text{ (Kreis)} = 1/4 \pi r^4;$$

wobei I_x = Trägheitsfläche um eine x Achse (dargestellt als Mittellinie 40 in Abb. 6)

60 b = Basis Abmessung b wie in Abb. 6 dargestellt, und h = Höhen Abmessung h wie in Abb. 6 dargestellt r = Radius Abmessung r wie in Abb. 6 dargestellt.

Der Ausdruck "Trägheitsfläche" in diesem Zusammenhang bezieht sich auf eine Trägheitsfläche, die durch den äußeren Umfang des Körpers definiert ist, egal ob jener Körper hohl oder solide ist. Den Antragstellern ist bekannt, daß ein ähnlicher Ausdruck "Trägheitsmoment" für einen Hohlkörper

per wie den Körper der Spitze 34 und das abliegende Ende 36 eine Trägheit betrachtet, welche durch die Wandstärke eines Körpers verursacht wird. Der Ausdruck "Trägheitsfläche" unterscheidet sich dadurch von einem Trägheitsmoment, daß eine Trägheitsfläche für einen hohlen Körper sowie einen soliden Körper gleich ist, während das "Trägheitsmoment" unterschiedlich für einen hohlen Körper und einen soliden Körper ist. Weiterhin, ist die Trägheitsfläche für einen soliden Körper gleich seinem Trägheitsmoment.

Am besten ist es wenn der Spitzenkörper 34 eine Querschnittsform besitzt, welche sich in der Größe entlang der Länge besagten Spitzenkörpers 34 verändert infolge eines radialen nach innen gerichteten Kegeleffektes in der Spitze 32, derart, daß eine kleinste Querschnittsform besagten Spitzenkörpers 34 (entsprechend dem kleinsten Teil 42, wie in Abb. 42 dargestellt.) ein erste Trägheitsfläche um die Mittellinie 40 (Abb. 6) besitzt, die mehr als zehn Mal so groß ist wie eine zweite Trägheitsfläche einer Querschnittsform des abliegenden Endes 36 um besagte gleiche Achse 40. Die erste Trägheitsfläche ist vorzugsweise 100 Mal größer als die zweite Trägheitsfläche, oder besser noch 200 Mal, 400 Mal, 600 Mal, oder 800 Mal größer als die zweite Trägheitsfläche. Infolge der zuvor erwähnten Kegelform hat der Spitzenkörper 34 eine äußere Oberfläche, welche die eines Kegelstumpfes ist.

Es ist zu beachten, daß diese bevorzugten Unterscheidungsmerkmale hinsichtlich der Trägheitsflächen sich unabhängig von den Querschnittsformen des Spitzenkörpers 34 und des abliegenden Endes 36 ergeben.

Unter Bezugnahme auf die Abb. 3 und 4 läßt sich zeigen, daß das abgeflachte Ende 36 weniger als 40% der gesamten Länge der Spitze 32 beträgt. Vorzugsweise ist das abgeflachte, abliegende Ende 36 weniger als 30% der gesamten Länge der Spitze 32. Am besten ist es, wenn das abgeflachte, abliegende Ende 36 weniger als 20% der gesamten Länge der Spitze 32 beträgt.

Unter Bezugnahme auf Abb. 4 und 5 ersieht man, daß die Pipettenspitzenvorrichtung 30a einen Stützrahmen 42 einschließt, welcher die Mehrzahl der Spitzen 32 miteinander verbindet: besagter Stützrahmen 42 besitzt einen T-förmigen Querschnitt, welcher aus einer oberen Fläche 44 und einer Mehrzahl diskontinuierlicher Aussteifungsglieder 46 gebildet wird, welche sich von besagter Fläche nach unten und zwischen die Pipettenspitzen 32 erstrecken. Jedes Aussteifungsglied 46, das sich zwischen nebeneinanderliegenden Pipettenspitzen 32 erstreckt, ist fest mit besagten benachbarten Spitzen 32 verbunden. Jede Spitze 32 hat ein oberes Ende 38 fest mit der oberen Fläche 44 des Stützrahmens 42 verbunden derart, daß die besagte Spitze 32 und besagter Stützrahmen 42 zusammen ein einziges Gesamtteil bilden.

Der Begriff "fest verbunden" oder "fest gesichert", wie in diesem Zusammenhang verwendet, soll sich im weitesten Sinne auf den Zustand beziehen wie ein Teil mit einem anderen verbunden ist derart, daß deren Trennung ein Brechen, Schmelzen, oder Materialversagen erfordern würde.

Jede Spitze 32 beinhaltet vorzugsweise ein äußeres, abruptes Übergangsteil 50 (am deutlichsten in Abb. 5 und 7 dargestellt) zwischen dem Spitzenkörper 34 und dem abgeflachten, abliegenden Ende 36, was eine Ausweitung im Vergleich zu besagtem abliegenden Ende 36 bildet. Diese Ausweitung erstreckt sich nach außen, ausgehend von gegenüberliegenden Seiten eines inneren Endes 52 des abliegenden Endes 36 und beschränkt eine Einfürtiefe der Spitze 32 wenn besagtes abliegendes Ende 36 in einen Raum eingeführt ist, welcher enger als besagte Ausweitung ist. Vorzugsweise hat jede Spitze 32 auch ein offenes oberes Ende 38 und ein zweites abruptes Übergangsteil 54, welches

zwischen der Ausweitung und besagtem offenen oberen Ende angeordnet ist.

Es ist klarzustellen, daß die Pipettenspitzenvorrichtungen 30 und 30a in den Abb. 3 und 4 mit jedem beliebigen geeigneten Verfahren hergestellt werden können. Zum Beispiel kann die Vorrichtung 30a zunächst im Spritzguß hergestellt werden derart, daß jede Spitze 32 als Standard Mikropipettenspitze gebildet wird (außer, daß mehrfache Spitzen durch einen Stützrahmen 42 miteinander verbunden sind) ohne ein

- 10 Abflachen am abliegenden Ende. Danach können die Spitzen auf winzige Spindeln aufgesetzt werden (nicht dargestellt) und unter Hitze an den Spitzen gepreßt werden um so die abgeflachten abliegenden Enden 36 zu formen. Alternativ hierzu, können die Vorrichtungen 30 und 30a durch Extrusion oder jeden anderen geeigneten Prozeß geformt werden. Jeder Prozeß, sei es ein Spritzguß, Extrusion, Pressen unter Hitze, oder jegliche andere Methode, welche gegenwärtig bekannt ist oder in der Zukunft entdeckt wird, welche zur Herstellung der Vorrichtungen 30 und/oder 30a benutzt
- 15 werden kann, liegt im Anwendungsbereich der vorliegenden Erfindung.
- 20

Im allgemeinen Fall werden die Mehrzahl der miteinander verbundenen Spitzen 32 anfangs aus ungehärtetem Plastik geformt. Die abgeflachten Spitzen 36 werden, nachdem besagtes ungehärtetes Plastik abgebunden hat, mittels Erhitzen und Pressen der abliegenden Enden 36 der Spitzen 32 geformt. Aber die Mehrzahl der miteinander verbundenen Spitzen 32 können auch durch ein Formen des ungehärteten Plastikmaterials geformt werden, einschließlich der Ausbildung der abliegenden Enden 36 durch Guß.

- 30
- 35
- 40
- 45

Es ist zu schätzen, daß die Vorrichtungen 30 und 30a in verschiedener Weise definiert werden können, wobei alle im Anwendungsbereich der vorliegenden Erfindung liegen. Zum Beispiel müssen die abliegenden Enden 36 nicht abgeflacht sein, solange sie sich in der Querschnittsfläche vom Spitzenkörper 34 unterscheiden. Hier von ausgehend kann die Erfindung auch als hohle Spitzen 32 beschrieben werden, wobei jede Spitze aus einem Körper 36 besteht, der verschiedene Querschnittsformen besitzen kann. Oder zusätzlich besitzen die Spitzenkörper einen kreisförmigen Querschnitt und das abliegende Endstück 36 besitzt keinen kreisförmigen Querschnitt. Es versteht sich, daß die abliegenden Enden 36 so beschrieben werden können, daß sie in einer einzigen Richtung entlang einem einzigen Pfad ausgerichtet sind – unbeachtet ihres Querschnittes und unbeachtet dessen ob der einzige Pfad gerade oder ungerade ist.

Die Spitzen können weiterhin so beschrieben werden, daß sie einen Hauptkörper 34 besitzen, welcher nach innen hin sich radial von oben nach unten verjüngt, wobei jede Spitze 32 in einem abliegenden Ende 36 ausläuft und eine Querschnittsform besitzt, welche in einer ersten Abmessung breiter (Abmessung b in Abb. 6) und in einer zweiten Abmessung (Abmessung h in Abb. 6), senkrecht zur ersten Abmessung, schmäler ist. Weiterhin gibt es ein abruptes Übergangsteil 50, welches sich zwischen dem Hauptkörper 34 und dem abliegenden Ende 36 befindet und beide miteinander verbindet.

- 50
- 55
- 60
- 65

Die Spitzen sind hohl und definieren einen Durchgang 56. Der Durchgang 56 erstreckt sich durch den Spitzenkörper und das abliegende Endstück 36. Der Teil des Durchgangs 56, der sich nahe der engsten Stelle 42 des Spitzenkörpers 34 befindet, besitzt eine Querschnittsfläche, welche vorzugsweise etwa zehn Mal so groß wie die Querschnittsfläche des Durchgangs ist, welcher sich im abliegenden Endstück 36 befindet. In der vorliegenden Ausbildung des Antragstellers beträgt die Querschnittsfläche des Durchgangs 56, im engsten Bereich 42 des Spitzenkörpers 34 etwa 0,0029 cm², während die Querschnittsfläche des Durchgangs

ges im abliegenden Endstück 36 etwa 0.00029 cm^2 beträgt. Vorzugsweise sollte der Querschnitt des Durchganges 56 an der engsten Stelle 42 zumindest das dreifache, oder besser das achtfache, oder am besten das zehnfache der Querschnittsfläche des Durchganges 56, welcher am abliegenden Endstück 36 sich befindet, betragen. Es kann ebenfalls ein beliebiges Vielfaches betragen, wie zum Beispiel, zwanzig, fünfzig, hundert oder größer, falls dies erwünscht ist.

Obwohl Pipettenhalter mit Mehrfachkanälen benutzt werden können um einzelne Pipettenspitzen mit abgeflachten, abliegenden Enden aufzunehmen (im Gegensatz zu den miteinander verbundenen Spitzen 32 der vorliegenden Erfindung), so hat eine solche Anordnung Nachteile, welche mit der vorliegenden Erfindung gelöst werden. Es ist kritisch, daß die abgeflachten, abliegenden Enden in einer gleichen Ebene angeordnet sind um die biologischen Proben auf effiziente Art und Weise auszubringen (oder in einer geeigneten Anordnung in gleicher Ausrichtung wenn die abliegenden Enden 36 eng aber nicht abgeflacht sind, ein Zustand, in welcher der Begriff "koplanar" nicht anwendbar ist). Da individuelle Pipettenspitzen oft in Ständern in beliebiger Ausrichtung eingereiht sind, so wären ihre abgeflachten Enden nicht in einer koplanaren Ausrichtung angeordnet wenn sie in die Multi-Kanal Pipettenvorrichtung eingegeben werden. Dies würde für den Labortechniker ein arbeits- und zeitaufwendiges Sortieren bedeuten um die abliegenden Enden alle von Hand auszurichten, während die Spitzen in einer Multi-Kanal Pipettenvorrichtung gehalten werden, und jeglicher Vorteil in bezug auf Genauigkeit und Effizienz im Vergleich zu einem Einsatz von Einzelspitzen wäre verschwindend gering.

Im Einklang mit den Gegebenheiten und Kombinationen, wie oben ausgeführt, beinhaltet eine bevorzugte Methode des Einführen einer Anzahl von biologischen Proben zwischen dicht angeordneten Flächen die folgenden Schritte:

- (a) Die Wahl einer Anzahl von fest miteinander verbundenen Pipettenspitzen, welche in abliegenden Enden auslaufen; besagte abliegenden Enden haben keine kreisförmigen Querschnitte und sind dadurch breiter in einer ersten Abmessung und schmäler in einer zweiten Abmessung, senkrecht zu besagter erster Abmessung;
- (b) Das Eingeben von biologischen Proben in die Pipettenspitzen;
- (c) Das Einführen der abliegenden Enden der Vielzahl von miteinander verbundenen Spitzen im wesentlichen gleichzeitig zwischen zwei dicht angeordneten Flächen, was das Ausbringen der biologischen Proben aus den fest miteinander verbundenen Spitzen gestattet; und
- (d) Das Entfernen der abliegenden Enden der miteinander verbundenen Spitzen aus den dicht angeordneten Flächen.

Es versteht sich, daß die oben beschriebenen Anordnungen nur dazu dienen die Anwendung der Prinzipien der vorliegenden Erfindung zu illustrieren. Zahlreiche Modifikationen und alternative Anordnungen kann jemand, der mit der Technik vertraut ist, ersinnen ohne von der Idee und dem Gegenstand der vorliegenden Erfindung abzuweichen. Die angeführten Ansprüche sollen solche Modifikationen und Anordnungen mit einschließen.

Patentansprüche

1. Eine Pipettenspitzenvorrichtung bestehend aus: einer Anzahl von miteinander verbundenen Pipettenspitzen, welche im wesentlichen in paralleler Anordnung und nebeneinanderliegend ausgerichtet sind;

wobei die Spitzen bohl sind und jede Spitze einen Spitzkörper und ein abliegendes Endstück einschließt. 2. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei besagte abliegenden Endstücke abgeflacht sind und besagte abgeflachte abliegenden Endstücke im wesentlichen in einer Ebene angeordnet sind und damit das gleichzeitige Einführen besagter abgeflachter, abliegender Endstücke zwischen dicht nebeneinander liegenden Plattenflächen gestatten.

3. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei besagter Spitzkörper und das abliegende Endstück eine wesentlich verschiedene Querschnittsgestalt haben.

4. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei jede Spitze aus einem Körper mit einem kreisförmigen Querschnitt besteht und besagtes abliegendes Endstück einen nicht kreisförmigen Querschnitt besitzt.

5. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei jede Spitze ein oberes offenes Ende besitzt sowie einen Hauptkörper, welcher radial nach innen und von oben nach unten hin sich verjüngt, wobei besagte Spitze in besagtem Endstück endet, welches eine Querschnittsform besitzt mit einer ersten breiten Abmessung und einer zweiten schmaleren Abmessung, wobei die zweite Abmessung senkrecht zur ersten Abmessung ist, und ein abruptes Übergangssstück den Hauptkörper mit dem abliegenden Endstück verbindet.

6. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei die Spitzen einen Durchgang bestimmen und wobei jede Spitze aus einem Spitzkörper und besagtem abliegenden Endstück besteht derart, daß der Durchgang sich durch besagten Spitzkörper und abliegendes Endstück erstreckt, wobei der Teil des Durchganges im Spitzkörper eine Querschnittsfläche aufweist, welche mehr als drei Mal so groß ist wie eine Querschnittsfläche in jenem Teil des Durchganges im abliegenden Endstück.

7. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Anspruch 2, wobei eine Anzahl von diskontinuierlichen Aussteifungsgliedern sich zwischen den Pipettenspitzen erstrecken:

wobei die abliegenden Endstücke jeweils eine Querschnittsfläche aufweisen, die in einer ersten Abmessung breiter und in einer zweiten Abmessung, senkrecht zur ersten Abmessung, schmäler ist; wobei die abliegenden Endstücke der Spitzen so ausgerichtet sind, daß die breitere, ersten Abmessungen der Querschnittsflächen besagter abliegender Endstücke sich diskontinuierlich in einer gemeinsamen Richtung entlang einem einzigen Pfad erstrecken;

wobei der Körper jeder Spitze in allen Abmessungen größer als die zweite Abmessung des abliegenden Endstückes besagter Spitze ist;

wobei die abgeflachten, abliegenden Endstücke flexibel sind und ein elastisches Erinnerungsvermögen besitzen;

wobei jedes abgeflachte Endstück ausreichend flexibel ist um besagtes Endstück in eine U-förmige Form zu biegen ohne ein Materialversagen in besagtem Endstück zu verursachen;

wobei der Spitzkörper eine Querschnittsform besitzt, welche sich in ihrer Größe entlang einer Länge besagten Spitzkörpers variiert, und wobei eine kleinste Querschnittsform besagten Spitzkörpers eine erste Trägheitsfläche um eine Mittellinie besitzt, welche besagte kleinste Querschnittsform durchschneidet. Besagte erste Trägheitsfläche ist mehr als 100 Mal so groß

wie eine zweite Trägheitsfläche einer Querschnittsform des abliegenden Endstückes um besagte selbe Mittellinie;
 wobei das abgeflachte, abliegende Endstück weniger als 40% der Gesamtlänge der Spitze beträgt;
 wobei jedes Aussteifungsglied, das sich zwischen benachbarten Pipettenspitzen erstreckt, fest mit besagten benachbarten Spitzen verbunden ist;
 wobei jede Spitze ein äußeres, abruptes Übergangsstück zwischen dem Spitzenkörper und dem abgeflachten, abliegenden Endstück einschließt, welches eine Aufweitung bildet, verglichen mit besagtem abliegenden Endstück, und wobei besagte Aufweitung nach außen von einander gegenüberliegenden Seiten eines inneren Endes besagten abliegenden Endstückes sich erstreckt und die Einführungstiefe der Spitze begrenzt, wenn besagtes abliegendes Endstück in einen Raum eingeführt wird, welcher enger als besagte Aufweitung ist;
 wobei der Spitzenkörper eine äußere Oberfläche aufweist, welche die Form eines Kegelstumpfes besitzt;
 wobei die Anzahl der miteinander verbundenen Pipettenspitzen und der Stützrahmen aus einem elastischen Plastikmaterial bestehen; und
 wobei die nebeneinanderliegenden Pipettenspitzen im wesentlichen einen geradlinigen Verlauf aufweisen. 25

8. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die abliegenden Endstücke jeweils einen Querschnitt aufweisen, der in einer ersten Abmessung breiter und in einer zweiten Abmessung, senkrecht zu besagter erster Abmessung, schmäler ist. 30

9. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die abliegenden Endstücke der Spitzen so angeordnet sind, daß die ersten Abmessungen der Querschnitte besagter Enden sich diskontinuierlich in einer gemeinsamen Richtung entlang einem einzigen Pfad erstrecken. 35

10. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei der Spitzenkörper jeder Spitze in allen Abmessungen größer ist als die zweite Abmessung des abliegenden Endes besagter Spitze. 40

11. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die abgeflachten, abliegenden Enden biegsam sind und ein elastisches Erinnerungsvermögen besitzen. 45

12. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei jedes abgeflachte Ende eine ausreichende Biegsamkeit besitzt um besagtes abliegendes Ende U-förmig zu biegen ohne ein Materialversagen besagten abliegenden Endes zu verursachen. 50

13. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei der Spitzenkörper eine Querschnittsform besitzt mit einer ersten Trägheitsfläche um eine Mittellinie, welche besagten Querschnitt durchschneidet. Diese erste Trägheitsfläche ist mehr als zehn Mal so groß wie eine zweite Trägheitsfläche mit einer Querschnittsform des abliegenden Endes um besagte selbe Mittellinie. 55

14. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei der Spitzenkörper eine Querschnittsform besitzt, welche in der Größe entlang der Länge besagten Spitzenkörpers variiert, und wobei eine kleinste Querschnittsform besagten Spitzenkörpers eine erste Trägheitsfläche um eine Mittellinie, welche besagte kleinste Querschnittsform durchschneidet, besitzt, welche mehr als zehn Mal so groß ist wie eine zweite Trägheitsfläche einer Querschnittsform des abliegenden Endes um besagte selbe Mittellinie. 60

15. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprü- 65

chen 1 bis 7, wobei die erste Trägheitsfläche mehr als 100 Mal größer ist als die zweite Trägheitsfläche. 16. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die erste Trägheitsfläche mehr als 200 Mal größer ist als die zweite Trägheitsfläche. 17. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei das abgeflachte, abliegende Endstück weniger als 40% der Gesamtlänge der Spitze beträgt. 18. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, welche weiterhin eine Anzahl von diskontinuierlichen Aussteifungsgliedern beinhaltet, die zwischen den Pipettenspitzen angeordnet sind. 19. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, welche weiterhin eine obere Fläche besitzt, wobei jede Spitze ein oberes, offenes Ende aufweist, welches fest mit der oberen Fläche verbunden ist. 20. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, welche weiterhin einen Stützrahmen besitzt, welcher die Anzahl der Spitzen miteinander verbindet. Besagter Stützrahmen besitzt einen T-förmigen Querschnitt, welcher aus einer oberen Fläche und einer Anzahl diskontinuierlicher Aussteifungsglieder gebildet wird, welche sich nach unten von besagter oberer Fläche ausgehend und zwischen die Pipettenspitzen erstrecken; wobei jedes Aussteifungsglied, welches sich zwischen benachbarten Pipettenspitzen erstreckt, fest mit besagten benachbarten Spitzen verbunden ist, und wobei jede Spitze ein offenes, oberes Ende besitzt, welches fest mit der oberen Fläche des Stützrahmens verbunden ist, derart, daß besagte Spitzen und besagter Stützrahmen zusammen ein einziges Gebilde formen. 21. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei jede Spitze ein äußeres, abruptes Übergangsstück zwischen dem Spitzenkörper und besagtem abliegendem Endstück einschließt, welches derart abgeflacht ist, daß besagtes abliegendes Endstück eine Aufweitung bildet verglichen mit besagtem abliegenden Endstück. Besagte Aufweitung erstreckt sich nach außen ausgehend von einander gegenüberliegenden Seiten eines inneren Endes von besagtem abliegenden Endstück, was die Einführungstiefe der Spitze beschränkt, wenn besagtes abliegendes Endstück in einen Raum eingeführt wird, welcher enger als besagte Aufweitung ist. 22. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei jede Spitze ein oberes Ende und ein zweites äußeres abruptes Übergangsstück beinhaltet, welches zwischen der Aufweitung und besagtem oberen Ende angeordnet ist. 23. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei der Spitzenkörper eine äußere Oberfläche beinhaltet, welche die Form eines Kegelstumpfes aufweist. 24. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die Anzahl der miteinander verbundenen Pipettenspitzen ein einziges Gesamtteil formen. 25. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die Anzahl der miteinander verbundenen Pipettenspitzen aus einem elastischen Plastikmaterial besteht. 26. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die Anzahl der miteinander verbundenen Spitzen ursprünglich aus einem ungehärteten Material gegossen wird, und wobei die Spitzen abgeflacht werden nachdem das Material durch Erhitzen

und Pressen der abliegenden Enden der Spitzen ausgehärtert wurde.

27. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei der Spitzenkörper eine Querschnittsform besitzt, welcher in der Größe entlang der Länge besagten Spitzenkörpers variiert, und wobei eine kleinste Querschnittsform besagten Spitzenkörpers eine erste Trägheitsfläche um eine Mittellinie, welche besagte kleinste Querschnittsform durchschneidet, besitzt, welche mehr als 10 Mal größer als eine zweite Trägheitsfläche einer Querschnittsform des abliegenden Endstückes um dieselbe Mittellinie ist. 5

28. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die nebeneinanderliegende Ausrichtung der Pipettenspitzen im wesentlichen geradlinig ist. 15

29. Die Pipettenspitzenvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei die Querschnittsfläche des Durchgangs im Spitzenkörper mehr als 8 Mal größer ist, als eine Querschnittsfläche jedes beliebigen Abschnittes 20 des Durchgangs in dem abliegenden Endstück.

30. Ein Verfahren zum Eingeben einer Anzahl von biologischen Proben zwischen dicht angeordneten Flächen, wobei besagtes Verfahren aus folgenden Schritten besteht: 25

(a) Der Wahl einer Anzahl von fest miteinander verbundenen Pipettenspitzen, welche in abliegenden Enden auslaufen; besagte abliegenden Enden besitzen einen nicht kreisförmigen Querschnitt und sind daher in einer ersten Abmessung breiter 30 und in einer zweiten Abmessung, senkrecht zur ersten Abmessung, schmäler;

(b) Dem Eingeben biologischer Proben in die Pipettenspitzen;

(c) Dem gleichzeitigen Einführen der abliegenden Enden einer Anzahl von miteinander verbundenen Spitzen zwischen zwei dicht nebeneinander liegenden Flächen, was das Ausbringen der biologischen Proben aus den fest miteinander verbundenen Spitzen erlaubt; und 35

(d) das Entfernen der abliegenden Enden der miteinander verbundenen Spitzen aus den dicht nebeneinander liegenden Flächen. 40

31. Das Verfahren gemäß Anspruch 30, wobei Schritt (a) weiterhin die Wahl einer Anzahl von miteinander verbundenen Spitzen beinhaltet, wobei die abliegenden Endstücke in einer Ausrichtung angeordnet sind, daß die breite erste Abmessung der Querschnitte sich diskontinuierlich in einer gemeinsamen Richtung entlang eines einzigen Pfades erstreckt. 45

32. Das Verfahren gemäß Anspruch 30, wobei Schritt (a) weiterhin die Wahl einer Anzahl von miteinander verbundenen Spitzen beinhaltet, wobei die abliegenden Endstücke abgeflacht sind und im wesentlichen in einer einzigen Ebene angeordnet sind. 50

55

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

60

65

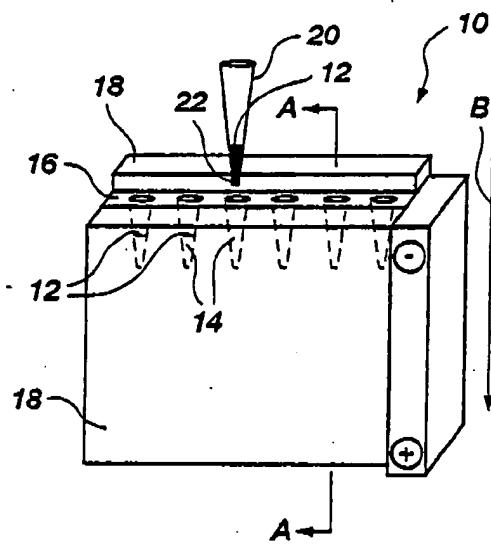


Fig. 1
(Stand der Technik)

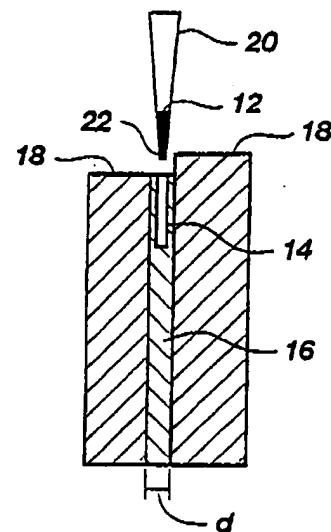


Fig. 2
(Stand der Technik)

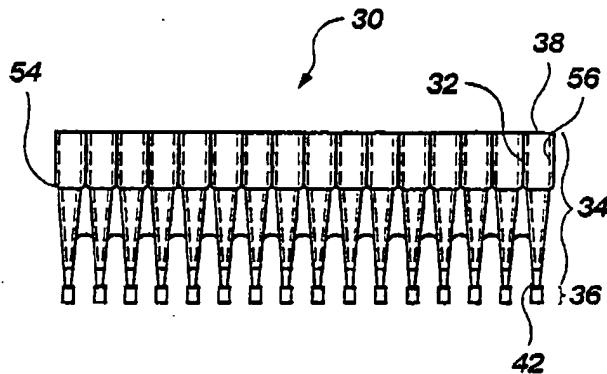


Fig. 3

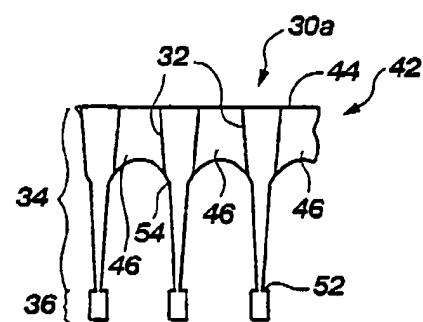


Fig. 4

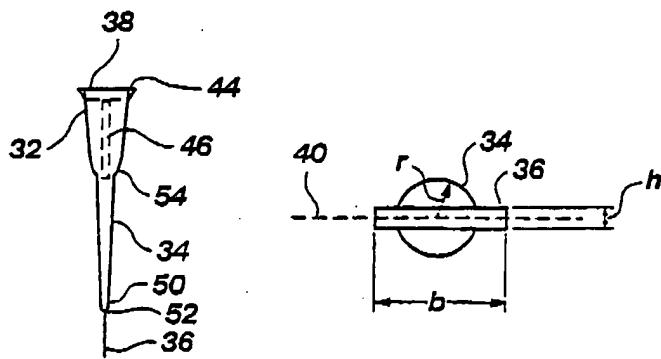


Fig. 5

Fig. 6

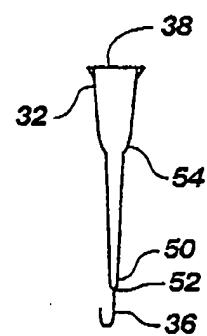


Fig. 7